THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

No

pour

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

présentée par

Jean LAZERAT

né à Paris le 3 Juillet 1897

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ICTÈRE GRAVE

APPARAISSANT CHEZ LES SYPHILITIQUES TRAITÉS PAR LES ARSÉNO-BENZÈNES

Président : M. BEZANÇON, *Professeur.*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1926

LE DOYEN . . . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	N.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
	GILBERT.
Clinique médicale	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIERE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	
BRAMI . .	Pathologie médicale.
LGLAVE . .	Pathologie chirurgicale.
UBERTIN .	Pathologie médicale.
ASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
AUDOUIN . .	Pathologie médicale.
INET. . . .	Physiologie.
LANCHETIERE	Chimie biologique.
RANCA . .	Histologie.
RULE . . .	Pathologie médicale.
USQUET . .	Pharmacologie et matière médicale.
ADENAT . .	Pathologie chirurgicale.
HAMPY . .	Histologie.
HIRAY . . .	Pathologie médicale.
LERC . . .	Pathologie médicale.
EBRE . . .	Hygiène.
. de JONG . .	Anatomie pathologique.
UVOIR . . .	Médecine légale.
CALLE . . .	Obstétrique.
IESSINGER .	Pathologie médicale.
OIX	Pathologie médicale.
ARNIER . . .	Pathologie expérimentale.
IARVIER . .	Pathologie médicale.
IEITZ-BOYER	Urologie.
IOVELACQUE	Anatomie.
OYEUX. . .	Parasitologie.

MM.	
LABBE (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS . .	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER . .	Obstétrique.
LEMAITRE . .	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE . .	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL . .	Obstétrique.
LHERMITTE . .	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU . . .	Pathologie chirurgicale.
METZGER . . .	Obstétrique.
MOCQUOT . . .	Pathologie chirurgicale.
MONDOR . . .	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT. . .	Bactériologie.
RIBIERRE . . .	Pathologie médicale.
RICHET Fils . .	Physiologie.
	Anatomie.
	Physique médicale.
TANON	Pathologie médicale.
TIFFENEAU . .	Pharmacologie et matière médicale.
VAUDESCAL . .	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET . . .	Pathologie médicale.
WELTER . . .	Ophtalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
	Physiologie.
GOUGEROT . .	Pathologie médicale.
GUENIOT . . .	Obstétrique.

MM.	
RETTERER. . .	Histologie.
MM.	Anatomie pathologique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
AUVRAY . . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . .	Clinique chirurgicale.
Laignel-Lavastine .	Clinique médicale.
LEREBOULLET .	Clinique médicale infantile.

MM.	
LERI	Clinique médicale
LOEPER	Clinique médicale
PROUST. . . .	Clinique chirurgi
RATHERY . . .	Clinique médicale
SCHWARTZ . .	Clinique chirurgi

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	Chargé de cours de chirurgie orthopédiqu l'adulte pour les accidentés du trava mutilés de guerre et les infirmes adult
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opi émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées co propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni im bation.

A MES MAITRES DANS LES HÔPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

MONSIEUR LE DOCTEUR SOULIGOUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

MONSIEUR LE DOCTEUR HUDELO

Je tiens particulièrement à remercier Monsieur le Docteur SOULIGOUX, *Chirurgien de l'Hôpital Beaujon, de la bienveillance qu'il m'a toujours témoignée.*

Je remercie également Messieurs les Docteurs MOREAU et LEBLANC, *Médecins des Hôpitaux, qui ont bien voulu me guider de leurs conseils, au cours de mes études médicales.*

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur F. BEZANÇON

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin-Chef de l'Hôpital St-Antoine

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Le Docteur J.-F. LAZERAT

A MA MERE

en témoignage de mon immense affection.

A Monsieur H. PRAS,

le dévoué professeur qui m'a conduit au baccalauréat et qui a droit à toute ma reconnaissance d'étudiant.

INTRODUCTION

La pathogénie des ictères, constatés assez fréquemment chez les syphilitiques traités par les arsénobenzènes, a donné lieu à des interprétations différentes, au sujet desquelles l'accord n'est pas encore définitivement établi.

Or, si le plus grand nombre d'entre eux guérissent en des temps variables, après s'être comportés comme de simples ictères bénins, il en est, qui, s'accompagnant de phénomènes aigus, aboutissent presque infailliblement à une terminaison fatale. C'est ce grand syndrome de l'*ictère grave,* apparaissant dans ces conditions, qui constituera le seul sujet de notre étude.

Nous nous proposons de passer en revue un certain nombre d'observations de cet ordre. Puis, en nous basant sur les recherches effectuées jusqu'à ce jour, nous nous efforcerons de voir dans quelles mesures les diverses théories qui tendent à expliquer, d'une façon générale, la production des ictères chez les syphilitiques, soumis à la médication arsénobenzènique, semblent s'appliquer au cas des ictères graves et tâcherons de tirer quelques conclusions, susceptibles de mettre un peu d'ordre dans cette question.

ÉTUDE DES OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

(Que nous devons à la complaisance de Monsieur le Docteur Moreau médecin des Hôpitaux).

Malade âgée de 16 ans, entrée à l'Hôpital Boucicaut, dans le service du Professeur Bezançon, le 2 juin 1921, pour des phénomènes d'ictère grave.

Bien que ne se rappelant pas avoir présenté des manifestations syphilitiques, elle était en traitement au novarsénobenzol, depuis novembre 1920, par suite de l'existence d'une réaction de Wassermann, trouvée positive dans le sang à ce moment.

La thérapeutique fut conduite dans un dispensaire de la façon suivante :

Pendant les mois de novembre et décembre 1920, elle reçut un total de 9 injections de 914, à raison d'une par semaine, sans présenter de phénomènes d'intolérance. Mais à la 10e injection, faite en janvier 1921 (0 gr. 60), on nota une légère crise, caractérisée par une sensation d'étouffement et de constriction laryngée, accompagnée de vaso-dilatation au niveau du visage. Le traitement fut néanmoins continué, mais on abaissa la dose à 0 gr. 45 pendant les 4 injections qui suivirent, pour la relever ensuite progressivement pendant les 6 dernières injections, sans qu'aucun nouvel incident ait été signalé. Cette cure, qui comprenait un nombre total de 20 piqûres, se termina dans le courant de mars et fut suivie d'un repos de 2 mois environ.

Le 10 mai 1921, on commença une nouvelle série d'in-

jections hebdomadaires. Les 3 premières piqûres (0 gr. 15, 0 gr. 15, 0 gr. 30) furent bien supportées; la quatrième (0 gr. 45, le 1er juin) fut immédiatement suivie d'une crise nitritoïde intense, qui alla jusqu'à la syncope. Deux heures après, un ictère généralisé apparut; dans la nuit qui suivit la malade présenta une gingivorragie assez abondante et une hématurie. Très agitée, elle se plaignait de douleurs lombaires. Enfin, le 2 juin, elle eut une métrorragie. Son état ne s'améliorant pas, elle entra le même jour à l'hôpital Boucicaut.

Nous la voyons le 3 *juin,* dans la matinée. L'ictère est de coleur jaune sale. Le syndrome hémorragique assez accusé: urines sanglantes, grosse gingivorragie; sur le bord gauche de la langue on voit un enduit grisâtre, abondant, qui se détache mal et sous lequel la muqueuse saigne dès qu'on la soulève; de plus, les ventouses scarifiées qui ont été appliquées la veille pour faire une prise de sang ont saigné très longtemps.

Le pouls est rapide, la tension artérielle, prise au Vaquez est: maximum, 14; minimum, 9.

L'auscultation du cœur et des poumons ne révèle rien d'anormal.

La stomatite et la glossite sont généralisées et, au pourtour des lèvres, on note une abondante éruption d'herpès. Les matières sont légèrement décolorées. Les urines présentent des traces d'albumine; on n'y trouve ni pigments, ni sels biliaires.

Le foie ne déborde pas les fausses côtes; la rate n'est pas percutable.

Dans l'après-midi, elle est légèrement dyspnéique; on lui fait une saignée de 250 grammes.

Le 4 *juin,* au matin, il semble qu'il y ait amélioration de son état général. Elle répond facilement aux questions qu'on lui pose et paraît moins ictérique. Par contre, elle présente quelques vomissements, de couleur brun verdâtre. Au niveau de l'abdomen, on note la présence d'une masse allongée, plus grosse qu'un œuf de poule,

dans la région de l'angle colique gauche et assez douloureuse à la palpation.

Il existe des suffusions sanguines aux points où ont été pratiquées les prises de sang et de nombreuses ecchymoses au niveau des seins et de la face interne de la cuisse gauche. L'herpès labial a augmenté d'étendue. Les hémorragies ont cessé.

Cet état persiste les 5 et 6 juin. Le 6 juin, comme elle urinait peu, on la sonde et l'on retire 1 litre 250 d'urine.

Le 7 *juin*, la température, qui oscillait depuis son entrée à l'hôpital entre 37° et 39°, tombe à 36°. La tension artérielle prise à ce moment est: max., 13; min., 5 1/2.

Le 8 *juin*, des vomissements apparaissent et se continuent les jours suivants en augmentant d'abondance; la malade est de plus en plus prostrée et présente du myosis. La température oscille entre 37° et 38°. Morte le 12 *juin* dans le coma.

Résultats des recherches de laboratoire :

Examen de sang (3 juin 1921):

Hématies: 2.400.000.

Leucocytes: 6.200.

Polynucléaires: 69 %.

Petits mononucléaires: 22 %.

Grand mononucléaires: 9 %.

Quelques hématies nucléées.

Hémolyse débutant à 0,38; complète à 0,30.

Coagulation du type plasmatique en 14 minutes.

Dosages d'urée dans le sérum :

3 juin: 1 gr. 36 par litre.

6 juin: 5 gr. 21 » »

8 juin: 6 gr. 11 » »

11 juin: 7 gr. 67 » »

Analyse d'urines (10 juin):

Volume en 24 heures: 0 lit. 700,

Albumine: traces,

Urobiline: assez abondante,

Pigments biliaires: néant,
Sucre: néant,
Acétone: néant,
Urée: 14 gr. 73 par litre,
Acide urique: 0 gr. 36 par litre,
Phosphates: 0 gr. 45 par litre,
Nacl : 0 gr. 93.
On signale de plus quelques cylindres granuleux.

A l'autopsie faite le 14 juin :

Foie de couleur jaune clair, pesant 1,690 grammes; consistance molle, pas de trace d'hémorragies à son niveau.

Reins, très congestionnés, pesant respectivement 210 gr. et 230 gr.

La rate ne présentait rien d'anormal au point de vue macroscopique.

Le cœur était flasque, sans lésions d'endocardite.

Au niveau des poumons : congestion légère des bases. Quelques nodules caséeux au sommet gauche.

Enfin, dans la gaine du psoas gauche, on nota une abondante hémorragie, qui expliquait l'existence de la tuméfaction douloureuse trouvée à la palpation de l'abdomen.

En étudiant cette observation, notre attention est attirée par les signes d'intolérance manifestés par la malade au cours de son traitement.

Elle a en effet présenté deux crises nitritoïdes: L'une, légère, pendant la première série des injections, l'autre, intense, pendant la seconde série, suivie presque immédiatement de l'apparition de l'ictère. Il nous est difficile de ne pas établir un lien entre ces deux manifestations, dont la coexistence a été déjà signalée. En effet Leredde et Drouet (1) ont constaté 13 cas

(1) Leredde et Drouet (*Gazette des Hôpitaux,* n° 105, 1920).

d'ictère sur 36 malades ayant présenté des crises nitritoïdes. Nous n'aborderons pas la question de la pathogénie de ces dernières, nous contentant de rappeler les théories émises à leur sujet. Widal (1) estime qu'elles sont le résultat d'une rupture de l'équilibre colloïdal de la masse sanguine, par suite de l'introduction dans ce milieu de composés hétérogènes complexes, tandis que Milian (2) les considère comme la conséquence de la toxicité de l'arsénobenzol vis-à-vis du système sympathique. Quel que soit celui de ces avis que nous partagions, nous devons penser que notre malade présentait une sensibilité élective à l'égard de ce médicament et que, par suite, tout traitement intensif ou prolongé pouvait être dangereux. Or, elle reçut, en quatre mois consécutifs, vingt injections de novarsénobenzol. C'est une pratique inusitée, que la prudence aurait dû déconseiller.

L'apparition de phénomènes d'ordre toxique ne saurait donc nous étonner et la forte azotémie observée, qui nous paraît dans ce mode d'affections devoir posséder une grande valeur pronostique, a pu être à la fois la conséquence des lésions rénales et hépatiques, ces dernières aboutissant à une hypergénie uréique, consécutive aux troubles de la fonction uropoïétique du foie, suivant l'hypothèse émise par Sicard (3) dans des cas analogues.

(1) Widal, Abrami et Brissaud (*Semaine médicale*, 24 décembre 1913).

(2) Milian (*S. M. des Hôpitaux*, 1922, page 799).

(3) Sicard (*S. M. des Hôpitaux*, 17 octobre 1919).

OBSERVATION II.

(Chabrol et Khoury : « *Paris Médical,* » 1919, *p.* 469.)

Un syphilitique, en pleine période secondaire, est traité au début de 1913 par le néosalvarsan.

Deux piqûres de 0,25-0,40 séparées par un intervalle d'une semaine n'ont donné lieu à aucun malaise, lorsque huit jours plus tard une troisième injection de 0,40 déclanche tout d'un coup des accidents aigus. Le toxique a été dilué dans 150 cm³ d'eau distillée. Le malade vient à peine de recevoir *quelques gouttes* de cette solution que, brusquement il accuse une odeur nauséabonde qui fait arrêter brusquement l'écoulement du liquide. La sensation olfactive disparaît; on l'attribue à un fragment de coton qui brûle à ce moment dans la pièce et, rassurés l'un et l'autre, le malade et le médecin décident, d'un commun accord, de continuer l'injection. C'est alors que se déroule toute une série d'accidents dramatiques : un demi-centimètre cube de liquide a, à peine, pénétré dans la veine que le malade éprouve à nouveau la même odeur nauséabonde; il pousse un cri, perd connaissance pendant près d'une minute, puis revient à lui et se met à vomir. Quelques instants après, il se plaint de violentes coliques, qui vont se prolonger pendant près de trois heures, donnant lieu à plusieurs évacuations de selles bilieuses ou sanguinolentes. Cependant, le visage est couvert de sueurs froides et offre une couleur cadavérique; le pouls est filiforme et misérable.

Au bout de trois heures, sous l'influence de piqûres d'éther, d'huile camphrée, d'adrénaline, il se produit une légère accalmie. Le malade peut rentrer chez lui. Il passe une nuit relativement calme et, à son réveil, émet des urines assez abondantes, mais très colorées.

Il semble que les accidents aigus soient désormais conjurés, lorsque dans l'après-midi, on est conduit à faire une constation assez inquiétante: les conjonctives présentent une coloration jaune.

Quarante-huit heures après l'injection, il n'y a plus aucun doute, un ictère polycholique vient de se constituer, et le foie est manifestement augmenté de volume.

Bien qu'aucune hémorragie n'accompagne l'évolution de cette jaunisse, on peut, dès son début, prévoir sa gravité. En l'espace de quelques jours, le malade a maigri dans des proportions considérables; d'autre part, ses urines renferment une forte quantité d'albumine. Son asthénie est profonde, et c'est au cours d'une cachexie remarquable par sa rapidité, que l'on voit survenir, au bout de trois semaines, un léger subdélire, quelques secousses convulsives des muscle du visage, finalement un coma qui marque la dernière étape, exactement vingt-cinq jours après la troisième injection.

Le fait que l'introduction intra-veineuse de 1/2 cm^3 d'une solution très étendue de 914 chez un malade qui avait reçu antérieurement 0 gr. 65 de ce médicament a suffi à provoquer un tel choc, plaide en faveur d'un état de sensibilisation du sujet à l'égard de l'arsénobenzol. On voit de même des individus qui, dans l'exercice de leur profession, manipulent pendant un certain temps un produit déterminé sans présenter aucun signe d'intolérance et chez lesquels, à un moment donné, le moindre contact avec ce même produit suffit à déclancher des accidents d'ordre toxique. Par suite, il nous semble admissible que, si l'on utilise la voie intraveineuse pour l'introduction d'un corps susceptible de provoquer de semblables perturbations organiques, le foie, au niveau duquel il est rapidement apporté, puisse réagir et Brocq, à ce propos, fait remarquer (1) que l'on ne

(1) Brocq (*Bulletin Médical,* n° 12, 1921).

constate pas d'ictère, lorsque l'on utilise le novar sénobenzol en injections sous-cutanées.

OBSERVATION III.

(Gaucher : *Annales des maladies vénériennes*, juillet 1912.) (*Résumé d'une observation publiée par le Docteur Bourdeau d'Antony dans le « Limousin Médical »*, avril 1912.)

Un jeune homme vigoureux, de vingt ans, présente en octobre 1911 un chancre spécifique du prépuce, avec roséole. Il a été mis au traitement mercuriel, mais, bientôt, espérant en finir avec sa maladie, le malade décide de se faire faire des injections de 606.

Une première injection de 30 centigrammes s'accompagne de réaction fébrile, avec frisson prolongé. La deuxième, faite huit jours après, à la même dose, provoque les accidents suivants :

Eruption intense, rouge, scarlatiniforme, yeux injectés, face vultueuse, céphalée, état demi-comateux, vomissements, diarrhée. Urines très peu abondantes : un verre par 24 heures, foncées, riches en pigments biliaires ; albumine : 0 gr. 95 par litre. Reins douloureux à la palpation. De plus, ictère. Température : 39°,8.

Le troisième jour une émission sanguine fut faite au niveau du rein. La température tombe le lendemain à 38°,2; urines encore rares. Puis les symptômes s'apaisent la température redevient normale, les urines plus abondantes, avec traces d'albumine, pigments biliaires abondants, *arsenic en abondance.*

L'ictère persiste plus de dix jours et guérison.

L'intoxication du sujet, dont l'érythème scarlatiniforme a été une des manifestations, est pour nous la cause de l'ictère constaté.

Cette observation montre l'importance du rôle des émonctoires rénaux. Il s'est produit au début un véritable blocage du rein et le malade ne paraît avoir dû son salut qu'à la débâcle urinaire qui lui a permis à un certain moment d'éliminer une grande quantité d'arsenic. — Nous insistons sur l'action que peut avoir eue, au niveau du rein, la thérapeutique mercurielle précédemment établie. On sait l'affinité de Hg pour cet organe et nous aurons l'occasion de noter fréquemment l'emploi simultané des deux médicaments dans les observations que nous avons relevées.

OBSERVATION IV.

(MERKLEN, PAUTRIER et WOLF: *Réunion derm. de Strasbourg, 9 mars* 1924.)

Le nommé M..., âgé de 33 ans, était soigné pour paralysie générale par le docteur D..., qui lui injecta du néosalvarsan, d'origine allemande : 0 gr. 30 — 0 gr. 45 — 0 gr. 60, puis 4 fois : 0 gr. 75 ; en tout 4 gr., 35.

La dernière injection eut lieu le 7 janvier 1924. A sa suite apparurent des accidents graves, pour lesquels le malade fut hospitalisé à la clinique médicale A.

Le soir du 7 janvier : vomissements.

Le lendemain : violentes démangeaisons sur tout le corps, avec apparition d'un exanthème qui débuta par les bras et les jambes, et se généralisa rapidement au thorax et à l'abdomen.

Le 9 : œdème des pieds et des mains. Etat de malaise très marqué; frissons, fièvre à 39°. En même temps, apparition de l'ictère.

Les jours suivants, l'ictère s'accentue. De son côté, l'exanthème devient plus foncé. La peau présente un état simultanément jaune et rouge. On y lit l'association d'un ictère néosalvarsanique et d'une érythrodermie

novarsenicale. En outre, taches purpuriques rouges, non confluentes, prenant les membres inférieurs dans toute leur étendue. La peau des quatre membres est infiltrée par un œdème dur, ne laissant pas d'empreinte digitale. La fièvre oscille entre 39° et 40°. L'état général est très touché: prostration, délire, oligurie. Langue et pharynx rouges, avec sécheresse ; fuliginosités des lèvres et des gencives.

Le 13, début de desquamation sous forme de fines écailles à la paroi abdominale. Conjonctivite bilatérale.

Rien au poumon, ni au cœur. Pouls régulier, bien frappé à 100. Tension artérielle : 12,5 — 8,5 au Riva — Rocci. Abdomen légèrement ballonné. Le foie dépasse le rebord costal de deux travers de doigt et n'est pas douloureux à la palpation.

On ne sent pas la rate.

Traces d'albumine dans les urines, qui sont de teinte acajou. Nombreux cylindres granuleux et nombreux leucocytes. Pigments biliaires en abondance.

Le 14 et le 15, la température tombe à la normale. Le 16 et le 17, elle descend même jusqu'à 36°. Néanmoins, le malade reste délirant et agité, se lève la nuit et n'a qu'une conscience très imparfaite de sa situation.

De leur côté, l'ictère s'exagère et la desquamation érythrodermique se développe. On voit de larges squames aux avant-bras et surtout aux jambes et aux cuisses. Les taches purpuriques gardent la même apparence.

Une ponction lombaire montre de l'hyper-albuminose et de la lymphocytose, avec un Bordet-Wassermann positif, toutes données justifiant le diagnostic de paralysie générale, porté chez ce malade antérieurement ; mais, fait intéressant, on n'y constate pas de pigments biliaires, ni par la réaction de Gmelin, ni au spectroscope.

Une amélioration générale de l'état se dessine les 18, 19 et 20. La température se maintient à 37°. Le malade est plus calme, dort et émet quelques réponses pertinentes ; mais l'ictère ne se modifie pas. La desquamation est

plus marquée. La conjonctivite persiste avec les mêmes caractères. De plus, l'aphonie révèle un énanthème laryngé.

Le 21, la température monte à 37°,8. Dès lors, elle va s'élever jusqu'à la fin, pour atteindre par étapes 40°,5. Le pouls suit la température et arrive à 140.

Durant ctte dernière période de la maladie, qui s'étend du 21 au 31 janvier, les phénomènes morbides s'aggravent, à part toutefois les taches purpuriques qui disparaissent. L'ictère devient bronzé, la desquamation se développe encore, l'état général baisse tous les jours. Délire calme et continu, langue de plus en plus sèche, torpeur croissante, urines rares. La tension artérielle baisse à 11,5-7. L'examen local du foie n'est pas modifié. La mort survient par intoxication progressive.

Les urines, qui sont restées acajou foncé d'une manière permanente, ont été examinées tous les jours. On y a sans cesse trouvé de l'albumine, sans cependant qu'elle ait jamais dépassé 0,22 %. Les cylindres ont été constants. Les pigments ont été abondants. Par contre, on n'a décelé qu'une seule fois des acides biliaires. Les selles n'ont jamais été tout à fait décolorées, mais ont toujours été plus ou moins mastic.

Deux hémocultures faites en milieu aérobie et anaérobie ont été négatives.

Nous résumons ci-dessous les résultats qui ont été fournis par les examens de laboratoire:

Examen du sang (23 janvier 1924).

Hématies : 4.780.000.

Leucocytes : 16.000.

Plaquettes : 300.000.

Urée : 0,31 %.

Temps de saignement : 3 minutes 1/2.

Temps de coagulation (Procédé des tubes) : 12 minutes 1/2 à 13 minutes.

(Procédé à la paraffine) : 32 minutes.

Résistance globulaire : normale.

Enfin le 31 janvier : cholestérinémie augmentée (3 gr., 60).

Le dosage de As dans le foie a montré une *quantité considérable d'arsenic anormal* (3 milligr. 51, pour 1.950 grammes de parenchyme hépatique).

A l'autopsie, les auteurs découvrirent un kyste hydatique du foie. Ils conclurent à une hépato-néphrite toxique.

Nous partageons cette opinion et voyons dans l'érythrodermie exfoliante la signature de l'intoxication.

OBSERVATION V.

(Que Monsieur le Docteur Hudelo, médecin de l'hôpital St-Louis, a eu l'amabilité de nous communiquer.)

Le 29 mai 1923, je suis appelé en consultation, par son médecin, près de Monsieur F....

Je trouve un malade de trente-quatre à trente-cinq ans, profondément adynamié. Température: 40°. Pouls vers 120 ; coloration généralisée ictérique (peau, conjonctives, veines ranines). En même temps, hémorragies multiples: Epistaxis, gingivorragie, melaena, hématurie ; purpura avec larges pétéchies des deux membres inférieurs.

Une plaque de noma, du diamètre d'une pièce de cinq francs, à la face interne de la joue droite.

Foie petit, non accessible à la palpation. Rate peu accrue.

Cœur rapide, mais régulier. Pas de bruits anormaux.

Quelques râles congestifs aux bases.

Urines rares, hématiques et albumineuses; la recherche des pigments biliaires est impossible. Adynamie profonde, mais connaissance parfaite. Insomnie; léger subdélire nocturne. Quelques tressautements des muscles des

membres. Réflexes normaux. Pupilles égales, un peu rétrécies, réagissant à la lumière.

Il s'agit d'un purpura hémorragique avec ictère grave.

L'histoire que me raconte le médecin est la suivante : Ce malade, marié, sans enfants, est un ancien syphilitique de douze à treize ans. Il y a cinq semaines environ, le malade se plaignant de céphalée, son médecin commença une série de novarsénobenzol à 0 gr., 25, avec progression hebdomadaire normale des doses. A la troisième injection, à 0 gr. 45, apparurent sur les deux jambes et les pieds des taches purpuriques, qui devinrent de plus en plus nombreuses. — Il y a cinq jours, à la suite d'un refroidissement (?), le malade est pris de frissons, de fièvre, de courbature profonde ; la peau jaunit et apparaissent brusquement les diverses hémorragies signalées. — Il y a deux jours que s'est révélé le sphacèle de la joue.

Le traitement au novar avait été continué, de semaine en semaine, jusqu'à la dose de 0 gr. 90 ; la dernière injection datait de quelques jours.

Le malade est soumis aux piqûres d'Anthema, goutte à goutte rectal.

Il succombe le surlendemain.

L'étiologie toxique de cet ictère ne fait aucun doute pour nous, par suite de la coexistence d'un purpura hémorragique, accident déjà signalé (1) au cours de la thérapeutique arsénobenzènique.

Nous remarquons que son apparition a précédé, d'un temps assez long, celle de l'ictère, et nous pouvons retirer de cette constatation l'enseignement suivant: C'est que, même lorsque le traitement a été bien

(1) Lespine et Wydooghe (*Annales des maladies vénériennes*, avril 1922).

Rabut et Oury (*Presse médicale*, 20 septembre 1922).

conduit, ce qui était le cas, en principe, « le purpura doit être considéré comme un symptôme d'alarme, contre-indiquant formellement chez le sujet l'emploi des composés de l'arsénobenzol ».

OBSERVATION VI

(SICARD : « *Société médicale des hôpitaux* », 24 *oct.* 1919.)

Septembre 1918. — Homme âgé de 43 ans.

Paralytique général classique ; Etape avancée de la méningo-encéphalite, puisque le début remontait à près de 2 ans 1/2. Tendance à la cachexie.

Pendant deux mois, une injection intra-veineuse de novarsénobenzol est pratiquée chaque jour, les doses de 0 gr., 15 et 0 gr., 30 alternant entre elles jour par jour.

Au treizième gramme de cette cure, exceptionnellement rapide et intensive, alors que l'état général s'était très favorablement modifié vers le 9e au 10e gramme, on note de l'amaigrissement et de l'inappétence, puis un certain degré de subictère, sans albuminurie.

Etant obligé de partir en mission, malgré notre recommandation de suspendre aussitôt toute médication novarsénicale, on continue jusqu'à la dose totale de 15 grammes.

L'ictère se prononce, se généralise ; les selles restent cependant colorées et l'urine est riche en pigments biliaires. En même temps, surviennent des crachats sanglants, un hématome amygdalien, des œsophagorragies répétées et le malade succombe trois jours après l'interruption thérapeutique.

La réaction de Bordet-Wassermann, la veille de la mort, était restée positive dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

La dose globale d'arsenic injectée dans ces conditions était évidemment dangereuse, car la pratique

des injections quotidiennes présente l'inconvénient de faciliter l'accumulation de ce corps, qui met un temps relativement très long à s'éliminer complètement de l'organisme, ainsi qu'on l'a démontré expérimentalement.

Un fait intéressant à signaler est la continuation du traitement, après l'apparition de l'ictère, sans que l'évolution de ce dernier ait été modifiée. Nous nous contenterons de le noter pour le moment. Son interprétation serait ici prématurée; elle trouvera sa place au cours de notre discussion.

OBSERVATION VII

(Rapportée par Lacapère: Traitement de la syphilis par les composés arsenicaux.)

Un médecin des hôpitaux de St-Etienne eut à traiter, vers le mois de mars 1914, un malade récemment réformé, pour syphilis rebelle.

Ce malade venait de subir vingt ou vingt-cinq injections de biodure de mercure, à 2 centigrammes, et il était atteint d'une syphilis secondaire papuleuse généralisée.

Les urines contenant des traces sensibles d'albumine, le malade fut mis d'abord au régime lacté absolu, sans traitement pendant huit jours. L'albumine disparut. Le malade subit alors trois injections intra-veineuses de novarsénobenzol, à une semaine d'intervalle et aux doses de: 0 gr. 30 — 0 gr. 45 et 0 gr. 45. — L'examen des urines fait chaque fois ne révéla pas trace d'albumine, Au moment où fut faite la troisième piqûre, le malade fit un ictère qui s'accentua rapidement, malgré traitement par le régime lacté et une purgation.

Dix à quinze jours plus tard, il était admis à l'hôpital, tombait dans le coma au bout de quelques heures et mourait le lendemain.

A l'autopsie, on constata une atrophie jaune aiguë du foie, avec désintégration complète de la cellule hépatique, analogue à celle que produit l'intoxication arsenicale, mais *sans aucune trace d'arsenic dans le foie.*

L'apparition d'albumine dans les urines, après une cure mercurielle préalable, vient renforcer ce que nous avons déjà dit, au sujet du rôle des reins, chez ces malades. Par suite de la constatation autopsique relative à l'absence totale d'arsenic dans le foie, nous pouvons douter que ce corps soit la cause des accidents; mais nous aurons l'occasion de revenir sur cette particularité et nous verrons ce que l'on peut en conclure, sans écarter pour cela l'idée d'une intoxication.

OBSERVATION VIII

SEVERIN et HEINRICHSDORFF, *Zeit. für klin. med.* Tome 76, page 138.

(*Résumé d'une observation que nous avons traduite.*)

Un homme âgé de 30 ans, tapissier, présente en mai 1911 des accidents syphilitiques (ulcération avec adénite, angine) Wassermann positif. Il reçoit d'abord une injection mercurielle, puis le 10 et 14 juin et le 11 août, une injection intraveineuse de salvarsan de 60 centigrammes. Le Wassermann est resté positif après cette dernière injection.

Le 11 août : ictère léger qui se généralise le lendemain (céphalée, nausées, anorexie, foie hypertrophié, cylindres urinaires).

Mort le 6 septembre. A l'autopsie: Atrophie jaune aiguë du foie qui contient de l'arsenic.

L'étiologie toxique est tout à fait admissible, car pour un traitement de début la quantité de médica-

ment injectée était considérable. En outre il ne s'agissait pas de 914, qui ne contient que 20 à 21 % d'arsenic, mais de 606, qui en contient 31 à 34 %. Les accidents étaient alors fréquents et Rille (1), en Allemagne également. Antonelli (2), en Italie, avaient déjà signalé des cas d'ictères mortels, attribuables à ce mode de thérapeutique qui a, pour cette raison, été rapidement abandonné.

OBSERVATION IX

Otto Busse et Merian, *Münch. Med. Wochenschrift*, n° 43, 1912.

(*Résumé d'une observation que nous avons traduite.*)

Une malade de 18 ans reçoit, en période secondaire, deux injections de néosalvarsan de 0 gr. 60, la première le 19 août 1912 bien supportée, la seconde le 27 août. Le 29 août, au soir: céphalée. Les sclérotiques sont légèrement ictériques. Tremblement, secousses toniques et cloniques. Réflexes exagérés. Le 30 août, réapparition des convulsions. Pouls à 108. Crises de dyspnée et de cyanose intenses. Les pupilles en myosis ne réagissent plus à la lumière, et du strabisme convergent apparaît. La malade ne répond pas lorsqu'on l'appelle.

Le lendemain, la peau est jaunâtre. Pendant la journée: accès convulsifs. Pas de raideur de la nuque, pas de Kernig. Le soir: vomissements, La température qui se maintenait à 38° monte à 40°. Morte à 8 h. 30 du soir.

L'examen des urines fait à ce moment a montré une albuminerie telle que le liquide se coagulait en masse dans le tube d'Esbach. A l'autopsie, le foie présentait des signes de dégénérescence et contenait de l'arsenic.

(1) Rille (*Med. Berlin. Wochenschrift*, n° 35, 1910).
(2) Antonelli (*La réforma medicale*, n° 38, 1910).

Nous croyons encore à des accidents d'ordre toxique, étant données les fortes doses de médicament injectées chaque fois.

OBSERVATION X

J. Lane, *British Medical Journal*, 23 *septembre* 1911.

(*Résumé d'une observation que nous avons traduite.*)

Un homme âgé de 29 ans fut admis le 30 octobre 1909 au Lock Hospital pour des accidents de syphilis maligne (ulcération destructive du palais, iritis de l'œil gauche, ulcérations des jambes). Il resta à l'hôpital jusqu'en juillet 1910, ayant été amélioré lentement par des injections de calomel et un traitement ioduré. Admis à nouveau en février 1911 pour une rechute, on lui fit une injection intra-veineuse de 50 centigrammes de salvarsan, qui fut suivie de vomissements. Deux jours après: ictère intense généralisé.

Mort le 2 mars.

L'injection de salvarsan a été unique, ce qui montre une fois de plus le danger des fortes doses faites d'emblée. Nous rapprocherons de ce cas l'observation rapportée la même année par Klaussner (1) concernant un homme de 32 ans, qui reçut le 1er février 1911 une injection de 60 centigrammes de salvarsan et qui fit, le 15 du même mois, un ictère grave.

La période de 15 jours qui, chez ce dernier malade, s'écoula entre la date de l'injection et celle de l'apparition de l'ictère ne saurait nous faire douter de l'origine toxique des accidents hépatiques, car les signes de début de l'intoxication par les arséno-benzènes

(1) Klaussner (*Münch. Med. Wochenschrift*, n° 11, 1911).

peuvent ne se manifester que tardivement. On a signalé, en effet (1), un cas de mort par empoisonnement arsenical, forme asphyxique, sans ictère, avec infiltration sanguine diffuse de la peau de l'abdomen, dyspnée, convulsions, puis coma, les premiers symptômes n'étant apparus que quinze jours après la dernière injection, (la dose globale de médicament étant: 4 gr., 30 en six semaines). Mais il faut reconnaître que, souvent, la constatation de l'ictère est beaucoup plus tardive. Dans ces conditions, son interprétation est plus délicate. Ce sont des cas de cet ordre que nous allons avoir à commenter dans les observations qui suivent.

OBSERVATION XI

ABATUCCI, *Société de pathologie exotique,* 11 juin 1919.

Soldat G. P..., 27 ans. Chancre de la verge, le 20 septembre 1918.

En octobre, Bordet-Wassermann positif. On commence le traitement novarsenical le 1er novembre. Du 1er novembre au 21 décembre, c'est-à-dire en sept semaines, on pratique en injections intra-veineuses, données tous les cinq jours, les doses suivantes (novarsénobenzol) : 0 gr. 30, 0 gr. 45, 0 gr. 60, 0 gr. 75 et sept de 0 gr. 90 (dose totale : 8 gr. 50.)

Six semaines après la fin du traitement, apparition d'un ictère pléïochromique, qui va s'aggravant, avec mort au neuvième jour, au milieu de phénomènes d'ictère grave (Epistaxis, gingivorragies, délire et hyperthermie).

Nous trouvons ici un traitement particulièrement

(1) *Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie,* page 320, 1914-1915.

intensif, mais, en raison de la longue période qui s'est écoulée entre la dernière piqûre et l'apparition de l'ictère, nous croyons préférable de n'interpréter ce cas, qu'après avoir étudié quelques observations analogues. Nous aurons ainsi une idée plus exacte du mode d'évolution des ictères tardifs.

OBSERVATION XII

GOLAY, *Annales des maladies vénériennes*, janvier 1918.

H... Anna, 25 ans.

Antécédents: Rien d'important. Chancre en décembre 1916. Pas d'accidents secondaires.

Traitée, du 5 janvier au 21 février 1917, par 8 injections de néo-salvarsan (total: 3 gr. 90).

11 avril 1917: malaises anorexie, constipation; vomissement alimentaire.

12 avril 1917: Apparition de l'ictère (près de 2 mois après la dernière injection).

Entre à l'hôpital le 16 avril.

Status: Teinte franchement ictérique, apyrexie, selles peu colorées, langue chargée. Foie un peu gros et tendu. Pouls: 74.

Le 18, à 11 heures du matin, s'agite brusquement, ne répond plus aux questions qu'on lui pose. Pousse des hurlements et se roule sur son lit. Convulsions cloniques, avec spasmes des muscles respiratoires, calmées par une injection de morphine. Le soir, l'agitation reprend de plus belle, crises de contracture, avec ébauche d'opisthotonos. Incontinence des urines, strabisme léger. Les réflexes patellaires sont vifs; leur recherche déclanche une nouvelle crise. A minuit, la malade dort tranquillement. Coma.

Morte le lendemain, sans nouvel accès.

Recherches spéciales: L'évolution rapide n'a pas permis de faire les recherches hépatiques, ni la résistance globulaire.

Examen des urines: pigments et sels biliaires positifs.

Le Professeur Bard fait les constatations anatomiques suivantes:

Les deux reins sont peu volumineux; coloration jaune, presque soufrée. Sur les coupes: tuméfaction de la substance corticale. La coloration rappelle absolument celle d'un foie gras de pâtissier, peut-être due, en partie, à l'ictère. La capsule s'enlève sans arrachement; aucune cirrhose. L'aspect est celui d'une dégénérescence toxique, probablement graisseuse.

Le foie présente, au contraire, une coloration presque normale, légèrement foncée. Toute la surface supérieure est adhérente au diaphragme, par des brides un peu molles. Périhépatite d'aspect récent. Au microscope: très forte désorganisation des trabécules, atrophie des cellules; pas de dégénérescence graisseuse.

Rate légèrement augmentée de volume; capsule un peu ferme, parenchyme friable.

L'auteur rapporte ces accidents à l'action du novarsénobenzol, et insiste sur le caractère toxique des lésions trouvées à l'autopsie.

OBSERVATION XIII

GOLAY, *Annales des maladies vénériennes,* décembre 1922.

Madame B. C..., 25 ans.

Antécédents héréditaires:, Mère bien portante, père décédé d'une hernie étranglée.

Antécédents personnels: Bonne santé habituelle. Mariée en 1916. Deux enfants bien portants. Quitte son mari en 1920. A eu depuis un troisième enfant, âgé actuellement de 8 mois.

Affection actuelle: Vient consulter à la policlinique dermatologique, le 19 avril 1922, pour des lésions génitales qu'elle a aperçues quatre jours plus tôt. On con-

state la présence de plaques muqueuses hypertrophiques vulvaires et une érosion circinée de la fourchette, dans lesquelles on trouve de nombreux spirochètes. Légère adénopathie polyganglionnaire bi-inguinale indolore. Gorge enflammée, amygdales hypertrophiées, sans plaques muqueuses. Céphalée intense; pas de lésions cutanées.

Réaction de Wassermann : +++.

La date de la contamination ne peut être fixée.

Reçoit du 19 avril au 3 juillet 1922, onze injections de 914, soit le 19 avril dose II; le 24 avril dose III; le 28 avril dose IV; le 8 mai dose IV; le 15 mai dose IV; le 22 mai dose V; le 29 mai dose V; le 7 juin dose V; le 14 juin dose V; le 26 juin dose V; le 3 juillet dose V. Au total 7 gr. 05.

Ce traitement, quelque peu intensif, est justifié par les localisations méningées, que révèlent de violents maux de tête. Toutes les injections ont été parfaitement bien tolérées. A la fin du traitement, l'état de la malade est très satisfaisant et tous les accidents ont disparu.

Le 2 août 1922, la réaction de Wassermann est absolument négative. On décide de consolider ce résultat par une cure mercurielle.

Le 4 août, première injection de salicylate de mercure; le 8 août : deuxième salicylate. Le 11 août, on note le début d'un léger ictère. Contrairement à nos habitudes, pour vérifier l'hypothèse de la nature syphilitique de l'ictère, le traitement est continué: troisième salicylate.

Le 14 août: quatrième salicylate; le 21 août: cinquième salicylate. A cette date, l'ictère est devenu un peu plus intense.

Nous ne revoyons plus la malade et nous apprenons, peu après, qu'elle est décédée le 30 août, dans le service de médecine, des suites d'un ictère grave.

Voici quels sont les renseignements fournis par ce service et que nous devons à l'amabilité du professeur Roch:

Du 22 au 28 août, date de son entrée à l'hôpital, la

malade a gardé le lit et souffre de vomissements, constipation, céphalée, délire. Pas de température.

Le 28 août, les constatations faites sont les suivantes: coma, ictère intense, pas de vomissements. Incontinence d'urines, température normale. Le foie est petit; sa limite inférieure située à deux travers de doigts au-dessus des fausses côtes. Pupilles en mydriase, réagissant lentement à la lumière. Réflexes rotuliens exagérés. Babinski bilatéral; trismus.

Examen des urines. — Albumine: traces; pigments et sels biliaires: très positifs; sucre et sang: absents. Nombreux cylindres épithéliaux.

Ponction lombaire. — Liquide coloré en jaune, renfermant des traces d'albumine, contenant 0,2 éléments par millimètre cube et présentant une réaction de Wassermann négative.

Le 30 août, au matin, soit le jour de la mort, la température, qui jusque-là avait été normale, atteint 39°. La malade est prise de crises de contractures durant trois à quatre minutes. On note un foyer de râles humides fins à la base du poumon droit. Mort.

Constatations anatomiques (dues au professeur Askanasy). — Atrophie jaune aiguë du foie. Diathèse hémorragique (hémorragies dans l'épiploon, les poumons et les méninges molles). OEdème et hyperémie du cerveau. Néphrite glomérо-tubulaire. Catarrhe stomacal et duodénal. Ictère dans tous les organes.

Examen histologique du foie. — La structure des lobules est complètement détruite. Il reste très peu de cellules hépatiques, souvent gonflées et possédant des noyaux mal colorés, à protoplasma rempli de gouttelettes se colorant en jaune par le rouge écarlate, en bleu et en partie en violet par le bleu du Nil (acides gras). Canalicules biliaires en grande partie intacts, à cellules cylindriques très hautes, souvent légèrement proliférées et très serrées. Augmentation du tissu conjonctif, alors que la plus

grande partie du tissu hépatique est nécrosée et prend très mal le colorant.

Remarquons que l'apparition des accidents a coïncidé avec le début d'une cure mercurielle. Notons également, ainsi que nous l'avons fait en commentant l'observation VI, que le traitement antisyphilitique a été continué, sans apporter aucune modification à l'évolution de l'affection. Ceci nous apportera un argument de grande valeur, lorsque nous discuterons la pathogénie des ictères tardifs.

OBSERVATION XIV

RAVAUT: *Société de dermat. et de syphil.*, 27 janvier 1921.

Jacqueline R..., âgée de 18 ans, entre le 12 août 1920, Salle Van Swieten, n° 18, à l'hôpital Broca, pour la syphilis. Elle est en pleine éruption secondaire. A la grande lèvre droite, on retrouve la trace du chancre. A son entrée, on constate des plaques hypertrophiques de la vulve, de la région anale. Il existe de multiples ganglions. Elle est aussitôt mise en traitement. Elle reçoit:

13-14-16-17-18 août, une injection de 1 cm³ de cyanure de mercure, à 1/100 dans les veines.

19 août, novarsénobenzol: 0 gr. 20. Cette injection est suivie d'un urticaire très léger.

24-25-26 août, 1 cm³ de cyanure;

27 août, novarsénobenzol: 0 gr. 30;

28-30-31 août, 1er septembre, 1 cm³ de cyanure;

2 septembre, novarsénobenzol: 0 gr. 45;

6-7 septembre, 1 cm³ de cyanure;

8 septembre, novarsénobenzol: 0 gr. 45.

12-14 septembre, 1 cm³ de cyanure;

16 septembre, novarsénobenzol: 0 gr. 60;

17-18-19-20 septembre, 1 cm³ de cyanure;

21 septembre, novarsénobenzol: 0 gr. 60;

27 septembre, novarsénobenzol: 0 gr. 75;

2 octobre, novarsénobenzol: 0 gr. 75.

Le 9 octobre, la malade est atteinte d'angine pultacée, avec fièvre élevée et d'une assez grande intensité.

Pendant 8 jours, la température reste entre 39° et 40°, et, pendant ce temps, on suspend le traitement.

A la suite de cette angine, la malade reste extrêmement fatiguée et on la conserve à l'hôpital pendant tout le mois de novembre. A la fin de ce mois, on lui fait, pour la remonter, 8 injections de cacodylate de strychnine (cacodylate de soude: 5 centigr., sulfate de strychnine: 1 milligramme).

La malade est toujours maigre, fatiguée.

5 décembre 1920: Elle est prise de frissons, de nausées, sans vomissements. Les conjonctives sont légèrement jaunes. Les urines sont foncées et rares; les matières sont décolorées; la température est à 38°,2.

11 décembre: L'ictère se généralise et s'étend à tous les téguments. Les matières sont complètement décolorées et les urines sont très foncées. Les réactions de Gmelin et de Hay sont positives. Pas de bradycardie, ni de prurit. La température est retombée à 37°5.

Du 12 au 20 décembre, la malade prend, par la bouche, 0 gr. 05 de calomel par jour. Ce traitement ne donne aucun résultat. L'on réexamine à nouveau la malade, dont l'état général est de plus en plus médiocre.

Etat digestif très mauvais, langue saburrale, nausées, anorexie. En outre, depuis que la malade a pris du calomel (à doses cependant légères), sont apparus quelques signes de stomatite.

Le foie est augmenté de volume et donne une matité de quatre travers de doigts.

Rien aux poumons.

Cœur: Clangor du deuxième bruit; pouls à 80.

Système nerveux: Rien d'anormal. Réflexes conservées; la céphalée du début a disparu.

Il persiste encore quelques ganglions inguinaux.

La température se maintient aux environs de 37°. Les urines sont rares, foncées et renferment des pigments biliaires, et ne contiennent ni albumine, ni sucre.

L'état général ne s'étant pas amélioré pendant ces quinze jours, nous pensons qu'il peut s'agir d'une hépato-récidive et nous reprenons le traitement mixte arsenico-mercuriel.

23-24-27-28 décembre, 1 centigr. de cyanure de Hg.;

29 décembre, novarsénobenzol: 0 gr. 10;

31 décembre-3 janvier 1921, 1 centigr. de cyanure de Hg;

4 janvier, novarsénobenzol: 0 gr. 20;

5-6 janvier, 1 centigr. de cyanure de Hg;

7 janvier, l'état s'aggrave; la malade présente des hémorragies multiples ; hémoptisies, Epistaxis, qui ne cessent pas, malgré l'émétine, l'hémostyl. En outre, tous les téguments sont le siège d'hémorragies sous-cutanées plus ou moins étendues.

La température monte brusquement à 40° et s'y maintient jusqu'à la mort.

Devant la gravité de ces symptômes, et poursuivant toujours le même diagnostic, nous injections:

10 janvier, novarsénobenzol: 0 gr. 20;

13 janvier, novarsénobenzol: 0 gr. 10.

La malade meurt quelques heures après dans le coma.

Autopsie (faite le lendemain) :

Poumons: le gauche est normal; le droit est atélectasié et présente une légère induration du sommet.

Cœur: petit; pas de lésions valvulaires.

Pancréas: volumineux.

Reins: les reins sont gros; chacun d'eux pèse 175 grammes. La décortication se fait facilement; à la coupe, ils sont pâles.

Surrénales: normales.

Rate: elle pèse 140 grammes. Elle est un peu sclérosée et grince sous le couteau.

Foie : Il pèse 1.325 gr. Pas d'adhérences. Extérieure-

ment, il est régulier et d'aspect cireux. A la coupe, on ne constate qu'une modification de sa couleur qui est jaune cireux. Pas de sclérose appréciable. La vésicule biliaire est légèrement distendue.

Examens microbiologiques. — Des fragments de tissu hépatique ont été examinés à l'ultra-microscope et n'ont montré ni spirochètes de la syphilis, ni spirilles de la maladie ictéro-hémorragique.

Examens histologiques (Dr. Champy). — Les altérations cadavériques sont telles qu'elles masqueraient complètement toute lésion pathologique, sauf les réactions d'infection intense ou de sclérose due à une infection intense. Tout ce que l'on peut dire, c'est qu'il n'existe pas de lésion de cet ordre-là. Les lésions d'ordre toxique passeraient certainement inaperçues dans cette préparation.

Comme dans l'observation précédente, la reprise du traitement anti-syphilitique n'a pas modifié la marche de l'affection.

L'auteur estime qu'il s'agit de manifestations toxiques, qui ont été, sans aucun doute, aggravées par cette reprise du traitement. L'opinion de Milian est différente ; il fait de cet ictère un ictère infectieux et insiste sur l'existence de l'angine préalable. Nous verrons plus loin quelle est celle de ces deux opinions qu'il nous semble logique de partager.

OBSERVATION XV

POLICARD et PINARD, *Paris-Médical*, page 42, 1922.

Homme de 28 ans, atteint, en juin 1912, d'une syphilis de forme banale: chancre du fourreau, avec constatation microscopique des tréponèmes. Traitement par le salvarsan, vingt-deux jours après le début de la lésion (une injection de 0 gr. 30. En raison de l'intolérance manifes-

tée pour ce médicament, le traitement est poursuivi à l'huile grise: deux séries de huit injections. Aucun accident syphilitique après ce traitement, qui est parfaitement toléré.

Pendant la guerre, intoxication légère par les gaz en 1916. La même année, passage dans le service auxiliaire pour lésion suspecte d'un sommet. Envoi et séjour de deux ans en Algérie. Rentre en France en juin 1919. Dans l'été de 1919, à titre prophylactique, le malade se fait faire une série d'injections de biiodure, à raison de deux injections de 0 gr. 02, par semaine, pendant trois semaines, soit six injections. La dernière injection mercurielle est faite au début de septembre 1919.

Après ces injections de biiodure, nouveau traitement arsenical, à raison de trois injections de néosalvarsan (0 gr. 30, 0 gr. 30, 0 gr. 45). A la troisième piqûre quelques douleurs abdominales, avec diarrhée, le tout durant une douzaine d'heures. La dernière injection de salvarsan date du 15 octobre 1919.

Trente-trois jours après cette dernière injection, le 18 novembre 1919, poussée d'urticaire durant quatre jours, sans cause alimentaire apparente. A partir de ce moment, les phénomènes se déroulent ainsi (renseignements donnés par le médecin traitant) :

26 novembre: Douleurs épigastriques violentes durant plusieurs heures, non vésiculaires; un vomissement; constipation légère; pas de fièvre.

27 novembre: Apparition d'un ictère léger; calomel, 0 gr. 60, en deux cachets. Dans l'après-midi: collapsus, sueurs froides, pâleur, petitesse du pouls; sensation de froid généralisée, ayant duré deux heures.

28 novembre: Persistance et accentuation de l'ictère cutané, muqueux et urinaire; selles colorées.

29 novembre: Dans la nuit, vers deux heures du matin, délire, perte de connaissance, sans convulsions et sans ictus. Pas d'agitation; pouls: 40, hypothermie: 36°. Réflexes légèrement exagérés. Babinski et clonus du pied

léger; pas de Kernig; pas de raideur de la nuque.

30 novembre : Ictère persistant, plus foncé. Emission involontaire d'urines. Etat subcomateux avec agitation; quelques petits mouvements cloniques des muscles de la face, aux membres supérieurs et inférieurs et aux mains. Pouls: 44. Température: 36°2. Congestion du visage; pupilles inégales, la droite plus grande que la gauche, la gauche réagissant mieux que la droite.

Envoyé à l'hôpital, dans le service de l'un de nous, l'ictère grave évalue rapidement: agitation et délire, auxquels succède un cŏma complet. Pouls à 40-42, hypothermie à 36°. Hémorragies des muqueuses buccale et stomacale. Urines extrêmement foncées: 21 grammes d'urée par litre; pigments et acides biliaires abondants; traces d'albumine, d'acétone et d'acide oxybutyrique. Pas d'acide diacétique.

Le malade meurt dans la nuit du 2 au 3 décembre, six jours après le début de l'ictère.

Résumons brièvement le résultat des recherches faites à l'autopsie:

Le foie, qui présentait une atrophie jaune aiguë, renfermait 88 millièmes de milligramme d'arsenic métalloïdique pour 100 grammes de parenchyme hépathique, c'est-à-dire une quantité très augmentée, puisque normalement 100 grammes de foie renferment environ 5 millièmes de milligramme d'arsénic (1).

Nous sommes donc tenté, malgré l'apparition tardive de l'ictère, de rendre la toxicité de l'arsénobenzol responsable de son apparition, d'autant plus que la sensibilité du malade vis-à-vis de ce médicament s'était déjà manifestée au début du traitement.

(1) G. Bertrand (*Bulletin de la société chimique*, 1901-02-03).

OBSERVATION XVI

A. Hoffmann, *Münch. Mediz. Wochenschrift,* n° 33, 1911.
(*Résumé d'une observation que nous avons traduite.*)

Un enfant de 15 ans entre à l'hôpital de Sonneberg en Thuringe, le 30 décembre 1910 pour un iritis de l'œil droit. On met d'abord la maladie sur le compte de la tuberculose; mais un Wassermann ayant été trouvé positif, un traitement mercuriel est ordonné. Comme il avait peu d'influence sur l'affection, on fit le 21 février 1911 0 gr. 30 de salvarsan intra-veineux et le 27 février 0 gr. 30 intra-musculaire.

Vers le 7 avril: catarrhe intestinal, avec fièvre à 38° chaque soir. Le 13 avril apparut un ictère qui persista jusqu'à la mort (Vomissements, céphalée, insomnie. Réaction de Gmelin positive). Mort le 5 mai 1911.

A l'autopsie: atrophie jaune aiguë du foie.

Retenons qu'il s'agissait d'un hérédo-syphilitique, car cette particularité présentera un grand intérêt dans la discussion étiologique des ictères tardifs.

OBSERVATION XVII

Hirsch, *Münchener Medezin. Wochenschrift,* n° 30, 1912.
(*Résumé d'une observation que nous avons traduite.*)

Femme de 23 ans, qui reçoit le 29 décembre 1911, pour une syphilis secondaire, une injection de 0 gr. 30 de salvarsan, suivie de six injections de salicylate de mercure.

Reprise du traitement, le 3 février 1912, à raison d'une injection de 0 gr. 40 de salvarsan, suivie de sept injections d'huile grise.

Toutes ces injections avaient été bien supportées par la malade, lorsque le 19 avril 1912, elle perd subitement connaissance. Mouvements convulsifs, amydriase, les

pupilles ne réagissant plus. Un ictère modéré apparaît, accompagné de bradycardie.

Morte le lendemain dans le coma.

Bien que nous ne croyions pas devoir porter ici le diagnostic d'ictère grave, la malade ayant vraisemblablement succombé aux phénomènes nerveux, nous rattachons volontiers ces deux ordres de faits à une même cause, par suite de leur apparition simultanée.

Un début aussi brusque ne nous paraît explicable que par la décharge soudaine dans l'organisme d'un produit toxique qui s'y serait accumulé précédemment. Nous pensons donc toujours au mauvais fonctionnement possible des émonctoires rénaux et retrouvons, une fois de plus, une thérapeutique mercurielle, contemporaine du traitement arsenical.

OBSERVATION XVIII

T. S. Lynch et S. F. Hodge, *Journal of the American Medical Association,* n° 22, 1919.

(*Résumé d'une observation que nous avons traduite.*)

Sujet indemne de toute tare hépatique et examiné soigneusement avant chaque injection. Reçoit 4 gr. 30 d'arsphénamine en trois mois.

Un ictère apparait plus d'un mois après la dernière injection, précédé de quelques malaises généraux. Il s'accompagne de vomissements couleur marc de café, de délire et aboutit à la mort en huit jours.

A l'autopsie, on trouva un foie de volume normal; l'examen histologique a montré une nécrose massive des cellules hépatiques. De plus, néphrite aiguë hémorragique et hémorragies dans presque tous les viscères.

La médication arsenicale avait été associée à la médica-

tion mercurielle sous forme de frictions, et les auteurs supposent que le mercure, en déterminant des lésions rénales, a été un facteur adjuvant.

Après ce que nous avons déjà dit, cette observation se passe de tout commentaire et nous partageons entièrement cette façon de voir.

OBSERVATION XIX

(*Personnelle.*)

Pour clore la liste de nos observations, nous croyons intéressant d'exposer un cas d'ictère grave, apparu chez une syphilitique *non traitée,* que nous avons eu personnellement l'occasion d'étudier.

Il s'agit d'une malade, âgée de 17 ans, qui entra à l'hôpital Boucicaut, le 9 avril 1922, dans le service du Professeur Bezançon, pour un ictère apparu depuis six semaines et subitement aggravé.

Nous la voyons le 10 *avril,* au matin. L'ictère est généralisé, assez intense, rougeâtre, cutané et muqueux. Sur le thorax, l'abdomen, le cou, les cuisses et le dos, on note une éruption maculeuse, rose clair. Les macules, à contour festonné, sont séparées par des intervalles de peau saine et disparaissent à la pression. Pensant à une éruption spécifique, nous examinons les organes génitaux et découvrons des plaques muqueuses au niveau des grandes lèvres. Nous trouvons, de plus, une adénopathie inguinale bilatérale, surtout marquée à droite. Par suite, nous concluons à l'existence d'accidents syphilitiques secondaires.

Poursuivant notre examen, nous voyons que :

Le foie est notablement diminué de volume.

La rate est percutable sur une hauteur de quatre travers de doigts.

Le pouls est à 104; la tension artérielle prise au Vaquez

est : maximum 14,5, minimum 10. La température est 37°.

L'auscultation du cœur et des poumons ne révèle rien d'anormal.

Les urines ne contiennent pas d'albumine, mais une forte proportion de pigments biliaires.

La malade est dans un état subcomateux, entrecoupé de fréquentes périodes d'agitation, mais la sensibilité est parfaitement conservée.

Le 11 *avril*, elle est un peu calmée et répond lorsqu'on l'interroge ; c'est ainsi que nous apprenons que son ictère est apparu il y a six semaines, à la suite d'une soi-disant contrariété, que son évolution est restée longtemps bénigne et qu'elle n'a jamais été soumise à aucun traitement spécifique, ignorant même qu'elle eût la syphilis. Naturellement, nous insistons sur ce dernier point, Monsieur le Professeur Bezançon, Monsieur le Docteur Moreau, également, mais ses réponses demeurent négatives et d'ailleurs l'intensité des manifestations secondaires constatées plaide vivement en faveur de la non existence d'une thérapeutique préalable.

Dans la nuit du 11 au 12 avril, elle présenta des convulsions, une hématémèse, puis entra dans le coma.

Le 12 *avril*, le coma s'est accentué.

On note des suffusions sanguines au niveau du pli du coude où a été pratiquée une prise de sang ; des taches ecchymotiques sont également visibles au niveau des seins. Il existe de plus de la gingivorragie. Le pouls est à 160. La tension est maximum 13, minimum 8. Enfin la température qui s'était maintenue aux environs de 37°, monte brusquement à 39°2 et la malade meurt à 14 heures.

A l'autopsie que nous avons faite le lendemain on trouva une atrophie jaune aiguë du foie, qui pesait 950 grammes. Lésions cirrhotiques macroscopiques très nettes au niveau du lobe droit, moins marquées au lobe gauche et aux bords. Rien à la vésicule.

Rate volumineuse, dure, pesant 240 grammes.

Gros reins, infiltrés de pigments biliaires, pesant 185 grammes.

Cœur présentant l'aspect dû aux myocardites aiguës: mou, flasque, couleur feuille morte. Parois amincies. Pas de traces d'endocardite.

Surrénales normales.

Poumons infiltrés de pigments biliaires présentant, à la coupe de multiples infarctus, au niveau de la base gauche.

Le diagnostic, porté dans le service, fut celui d'ictère grave, d'origine syphilitique probable. Remarquons que son évolution n'a rien présenté qui puisse nous permettre de le différencier cliniquement des ictères précédemment étudiés. — Nous trouvons même un des signes que certains auteurs ont cru caractéristique de l'intoxication arsénobenzênique: la teinte rougeâtre des téguments. Or, nous avons vu qu'elle manque souvent lorsque cette intoxication est certaine. Nous l'avons au contraire rencontrée, à deux reprises, dans des cas non douteux de spirochétose ictéro-hémorragique. Toutefois, cette affection ne saurait être en cause, étant données l'atrophie jaune aiguë du foie et les lésions cirrhotiques trouvées à l'autopsie. Nous verrons bientôt le parti que l'on peut tirer de l'étude de cette observation.

DISCUSSION

Nous avons vu, en étudiant les observations précédentes, qu'il en est des *ictères graves* comme de n'importe quel ictère bénin, constaté chez les syphilitiques soumis à la médication arsénobenzènique: à savoir que ces ictères peuvent apparaître soit au cours du traitement (*ictères papra-thérapeutiques*), soit un certain temps après la cessation de ce traitement (*ictères post-thérapeutiques*).

Avant d'aborder la discussion de leur pathogénie, commençons par rappeler les différentes théories émises à ce sujet:

1) Ces ictères résultent de la *toxicité des arsénobenzènes.*

2) Tous ces ictères ne reconnaissent pas une origine toxique; certains d'entr'eux sont attribuables à la *syphilis.*

3) Parmi ces ictères, il en est qui ne sont dus, ni à la toxicité des arsénobenzènes, ni à la syphilis ; ils sont la conséquence d'une *infection hétérogène* concomitante.

Comment convient-il d'interpréter chacune de ces opinions, en ce qui concerne l'ictère grave?

1) **Ces ictères résultent de la toxicité des arsénobenzènes.**

C'est là une façon de voir séduisante « à priori » ;

mais encore est-il nécessaire de mettre en évidence les raisons de cette toxicité.

Qu'est-ce que l'arsénobenzol, au point de vue chimique et quelle est la constitution de ses composés employés en thérapeutique?

On peut considérer l'arsénobenzol, comme étant le résultat de la fixation de deux molécules d'arsenic trivalent: As, sur deux molécules de benzène C^6H^6, de telle sorte que l'on ait:

$$C^6H^5 — As = As — C^6H^5$$

En fixant sur chacun de ces deux noyaux aromatiques une molécule aminogène AzH^2 et un oxhydrile OH, on obtient le dioxy-diamino-arsénobenzol:

$$\begin{matrix} AzH^2 \\ OH \end{matrix} > C^6H^3 — As = As — C^6H^3 < \begin{matrix} AzH^2 \\ OH \end{matrix}$$

dont on utilisait autrefois le chlorhydrate:

$$Hcl — \begin{matrix} AzH^2 \\ OH \end{matrix} > C^3H^3 — As = As\ C^6H^3 < \begin{matrix} AzH^2 — Hcl \\ OH \end{matrix}$$

C'était le 606 biacide.

On a pensé en présence des premiers accidents survenus, que les deux noyaux: $As = As$, constituant la liaison arsénoïque, pouvaient se libérer dans l'organisme et Fleig (1) vit là une des causes des phénomènes hépatiques constatés.

C'est en fixant, par un réducteur puissant, sur une des fonctions amines, l'acide méthylène sulfoxylique, que l'on a obtenu un nouveau corps, le dioxy-diamino-arsénobenzol-monométhylène sulfoxylate de soude ou 914:

$$\begin{matrix} AzH^2 \\ OH \end{matrix} > C^6H^3 — As = As — C^6H^3 < \begin{matrix} AzH — CH^2 — OSO — Na \\ OH \end{matrix}$$

(1) Fleig (*La toxicité du salvarsan*).

Quelle que soit celle de ces combinaisons que nous considérions, nous y retrouvons toujours deux éléments toxiques: *arsenic* et *phénol*. Or, le foie possède, vis-à-vis des poisons, trois rôles essentiels; il tend à les fixer, à les neutraliser et à les éliminer. Il est en effet démontré, en ce qui concerne son rôle fixateur, que les mitochondries sont surtout formées par des lipoïdes phosphorés, qui constituent des pivots d'attraction pour les substances amenées au niveau de la cellule hépatique. Cette action ne fait aucun doute lorsque l'arsenic pénètre dans l'organisme par la voie buccale. Pautrier (1) rappelle que Blarès et Denigès, étudiant sa localisation dans les viscères, à propos de l'affaire Galtier, où trois personnes avaient été intoxiquées par l'acide arsénieux, ont trouvé, respectivement, par kilogr. de foie: 217 — 258 — 330 milligrammes d'arsenic et Balthazar (2) signale que c'est le taux élevé de l'arsenic dans le foie, qui permit à Orfila d'affirmer l'empoisonnement dans l'affaire Lafarge. Mais, en est-il de même lorsque ce corps est introduit directement par la voie intra-veineuse?

A ce point de vue, Morel, Mouriquand et Policard (3) ont observé, après une injection de 10 centigrammes de salvarsan, faite chez un rat, des lésions hépatiques accentuées, consistant en une transformation vacuolaire des cellules, avec modification des mitochondries, devenues poussiéreuses et diffuses, tandis qu'ils ne constataient aucune lésion histologique rénale.

(1) Pautrier (*Société de biologie*, 1915).
(2) Balthazar (*Médecine légale*).
(3) Morel, Mouriquand et Policard (*Lyon médical*, p. 1340. 1912).

Deux de ces auteurs (1) ont, de plus, fait la recherche de l'arsenic chez un lapin de 2 kilogr. 250, qui avait reçu, à deux jours d'intervalle, deux injections de novarsénobenzol de 0 gr. 05. Ils ont trouvé, dans la totalité des urines émises après les injections et dans l'urine recueillie dans la vessie, une quantité d'arsenic appréciable et les deux reins en contenaient 0 milligramme, 4.

Le cadavre avait été lavé au sérum physiologique, à l'aide d'une circulation allant de l'aorte à la veine cave; dans les premières eaux de lavage et dans le sang recueilli préalablement, on trouva: 0 milligr., 8 d'arsenic.

Par contre, le foie en contenait 9 milligr. 6, et l'on en trouva également 3 milligr. dans la bile et dans le contenu de l'intestin grêle.

Le cœur, le cerveau, la moelle, le bulbe et les deux yeux n'en présentaient qu'une quantité inappréciable.

Jeanselme et ses collaborateurs (2) reprirent, un peu plus tard, des expériences du même ordre, mais conclurent que l'arsenic des arsénobenzènes se fixe dans la rate, le foie, le système nerveux ou le poumon, sans qu'on puisse fournir la raison de cette électivité. Ils estimèrent qu'en ce qui concerne le rein, l'arsenic ne s'y accumule que, lorsque pour une cause quelconque, cet organe ne remplit plus son rôle d'émonctoire et Milian (3), commentant les travaux de ces derniers auteurs, dit que ce métalloïde n'est hépato-

(1) Morel et Mouriquand (*S. M. des Hôpitaux*, 28 mai 1912).
(2) Jeanselme, Vernes, R. Bertrand, M. Bloch (*Presse médicale*, n° 86, 1913).
(3) Milian (*Revue de médecine*, n° 7, 1922).

trope, que lorsqu'il est introduit dans l'organisme par la voie digestive, opinion qui nous semble démentie par les recherches de Morel, exposées plus haut.

Nous croyons volontiers, à ce sujet, que l'état antérieur du foie est susceptible de jouer un rôle important, et Masson (1), dans une thèse récente, a démontré expérimentalement qu'un foie sain fixe moins d'arsenic qu'un foie lésé anatomiquement par le chloroforme.

Enfin, nous mentionnerons les recherches de Mathieu (2), qui montrent que, dans les deux heures qui suivent l'injection d'arsénobenzol, 50 % de l'arsenic est déposé dans les viscères de la cavité abdominale, en commençant par le foie, les reins venant immédiatement après.

Nous sommes donc autorisé, malgré les conclusions incertaines de quelques-unes de ces recherches, à admettre que l'*arsenic conserve ses propriétés hépatotropes, quel que soit son mode de pénétration dans l'organisme.* De plus, nous avons vu, dans nos observations, que, exception faite pour l'observation VII, sur laquelle nous reviendrons, la recherche de l'arsenic a montré, lorsqu'on a pris soin de la faire (obs. IV, VIII, IX, XV), que le foie en contenait des quantités appréciables, quelquefois même considérables.

Il est d'ailleurs possible de mettre en évidence l'action des composés arsénobenzèniques sur la cel-

(1) Masson (*Thèse de Strasbourg,* 1925).
(2) Mathieu (*Thèse de Nancy,* 1924).

lule hépatique, en se basant sur des épreuves cliniques, qui révèlent son insuffisance fonctionnelle.

Nous citerons, en particulier, l'épreuve de l'*hémoclasie digestive* (1), qui a été bien étudiée dans le cas qui nous intéresse. Rappelons brièvement son principe: On fait, chez un malade à jeun, un examen de sang qui a pour but de déterminer la formule leucocytaire, le nombre total des globules blancs, la durée du temps de coagulation et l'indice réfractométrique du sérum. Le malade absorbe ensuite 200 grammes de lait et, toutes les vingt minutes, on répète les mêmes recherches. En cas d'insuffisance hépatique, même légère, on constate, à un moment donné, de la mononucléose, jointe à un certain degré de leucopénie, des troubles de la coagulation sanguine et une diminution de l'indice réfractométrique du sérum, tandis que l'on ne note aucune modification, si le foie fonctionne normalement. Le Professeur Widal et ses élèves ont pu ainsi montrer que les injections de novarsénobenzol retentissent sur la cellule hépatique, dont l'insuffisance est mise en évidence par ce procédé. Gaillot et Gerbay (2) reprenant les mêmes expériences, mais en se contentant de rechercher les modifications de la formule leucocytaire, ont abouti à des conclusions analogues.

Par conséquent l'arsénobenzol a une action nocive indiscutable sur le foie, et l'arsenic se fixe volontiers sur cet organe.

Mais nous avons vu que la constitution des com-

(1) Widal, Abrami et Jancovesco (*Presse Médicale*, n° 94, 1920).

(2) Gaillot et Gerbay (*Paris Médical*, n° 10, 1921).

posés arsénobenzéniques comprenait également un autre corps toxique: le *benzène*. Il nous a paru que l'ictère était rarement signalé dans les exemples d'intoxication par ce dernier corps, son action portant principalement sur les éléments figurés du sang et se manifestant surtout par de la leucopénie. Néanmoins son mode de pénétration dans le corps humain est, dans ces cas, si différente de celui des combinaisons employées pour le traitement de la syphilis, que ce n'est pas pour nous un argument de grande valeur.

En tout cas, parmi ses dérivés, il en est un, l'acide picrique ou trinitrophénol: $C^6H^2OH\ (AzO^2)^3$, dont le pouvoir ictérigène est hors de doute.

Les constatations d'ictères, chez des ouvriers, travaillant, pendant la guerre, à la fabrication des munitions, ont été nombreuses, et furent attribuées, tout au moins en ce qui concerne l'ictère bénin (1), à l'action de ce composé.

Tout l'intérêt, pour nous, est de savoir s'il peut causer l'*ictère grave*. Nous dirons oui, si nous en croyons l'observation rapportée par Pauley (2), concernant une femme de 26 ans, ouvrière dans une usine de guerre, qui fit un ictère grave (céphalée, troubles intestinaux, agitation et subdélire aboutissant au coma terminal), que l'auteur attribue à la mélinite (acide picrique fondu à 212°).

La malade avait, de plus, du *purpura généralisé*. Ses urines présentaient la réaction de Gmelin, les matières n'étaient pas décolorées. On trouva à l'autop-

(1) Brulé, Jariller et Boeckrot (*Presse médicale*, septembre 1916).

(2) Pauley (*Lyon médical*, n° 2, 1917).

sie une atrophie jaune aiguë du foie, qui pesait 650 grammes, et des reins congestionnés au niveau de leur substance médullaire, pesant chacun 140 gr.

En somme, observation se rapprochant beaucoup, au point du vue clinique, de notre observation V. Si nous faisons abstraction de la présence du purpura, la symptomatologie est comparable à celle que revêtent un grand nombre des cas que nous avons étudiés et, en particulier, l'observation VII, qui nous avait tant intrigué, par suite de l'absence d'arsenic dans le foie, trouve ici une explication étiologique tout à fait admissible, la fonction phénolique du novarsénobenzol étant peut-être seule responsable des accidents.

Nous pouvons donc conclure que *les dérivés du benzène sont également capables de produire l'ictère grave.*

Mais il est difficile de fixer exactement la part qui revient à chacun de ces corps dans la production des phénomènes constatés. De plus, si certains de ces ictères revêtent une symptomatologie hépatique très nette: cholurie (obs. III, IV, VI, XII, XIII, XIV, XV, XVI), selles décolorées (obs. XIV), leucocytose légère (obs. IV), foie atrophié, tous signes décrits par Fiessinger (1) comme caractéristiques de l'ictère hépatique, on note, au contraire, dans d'autres cas, des signes considérés par le même auteur, comme faisant partie de la description des ictères hémolytiques : diminution du nombre des hématies, acholurie, urobilinarie (obs. I), selles colorées, gros foie. C'est pour-

(1) N. Fiessinger (*Les ictères toxiques*).

quoi l'hypothèse a été émise par Pomaret (1) et Fernet (2) de la formation possible, dans l'organisme, d'*hydrogène arsénié*, qui produit un ictère accompagné d'une destruction massive des globules rouges, pouvant aller jusqu'à l'hémoglobinurie. C'est une opinion que nous ne saurions, ni admettre, ni rejeter, étant donnée l'insuffisance des recherches faites à ce sujet.

Personnellement, nous croyons que l'on n'est pas encore exactement fixé, en ce qui concerne l'action des arsénobenzènes sur la résistance globulaire. Peu de temps après l'apparition du 606, Demanche (3) estimait qu'ils possédaient un pouvoir antihémolytique; cette façon de voir a été partagée en 1914, par Dujardin (4), qui estime même que cette résistance est augmentée chez les injectés, en l'absence de tout ictère clinique; il remarque de plus, qu'après une dose assez forte, le sérum est jaune d'or, au lieu d'être gris ou jaune pâle, comme normalement, ce qui serait le premier degré d'un état, complètement réalisé dans l'ictère, par surcharge du sérum en bile.

Pour Dalimier (5), au contraire, l'arsénobenzol peut produire l'hémolyse et diminue la résistance globulaire; Tiffeneau note également que les amines aromatiques, les polyphénols sont des agents réducteurs méthémoglobinisants, altérant la paroi globulaire, et provoquant une méthémoglobinurie, avec production d'ictère. Enfin, en ce qui concerne la durée du

(1) Pomaret (*Thèse de Paris,* 1920).
(2) Fernet (*Thèse de Lille,* 1921).
(3) Demanche (*Bulletin de la Société de biologie,* 15 juin 1911).
(4) Dujardin (*Journal médical de Bruxelles,* n° 14, 1914).
(5) Dalimier (*Académie des sciences,* 24 février 1913).

temps de coagulation, Tzank (1) dit que « in vitro », pour 100 grammes de sang, 1 centigramme de novarsénobenzol double ou triple le temps de coagulation.

Sans insister plus longuement sur cette question, nous tenons encore à signaler une autre cause de la toxicité des préparations salvarsaniques; c'est l'existence concomitante d'un produit d'oxydation, découvert par Ehrlich, qui est vingt fois plus toxique que l'arsénobenzol et qu'on ne peut éliminer complètement de tout échantillon. Nous voulons parler de *lamino-oxyphénil-arsénoxyde,* que Queyrat a toujours rencontré en quantité supérieure à la moyenne, dans les cas où il a constaté des accidents. On ne saurait d'ailleurs douter, dans certaines circonstances, de l'influence de la préparation. C'est ainsi que Blaschko (2) a observé à Ingolstadt une épidémie d'atrophie jaune aiguë, consécutive à l'emploi du salvarsan et que Hudelo (3), en 1914, a vu survenir quarante à cinquante ictères, en quatre semaines, chez des malades traités à la policlinique de son service.

Ces deux auteurs sont d'accord pour estimer que ces accidents résultaient de la fabrication défectueuse de certaines séries.

Néanmoins, la plupart du temps, les accidents surviennent isolément et l'on est conduit, par suite, à en rechercher la cause chez l'individu.

Nous croyons, ainsi que Chevalier et Paillard (4),

(1) Tzanck (*Bulletin de l'Institut Pasteur,* 1921).
(2) Blaschko (*Dermatologische Wochenschrift,* n° 29, 1921).
(3) Hudelo (*S. M. des Hôpitaux,* 17 octobre, 1919).
(4) Chevalier et Paillard (*Journal médical français,* février, 1920).

que, ni l'alcoolisme, ni le paludisme n'ont une grande influence étiologique. Nous serions peut-être, comme eux, moins affirmatif, en ce qui concerne la tuberculose, dont nous avons trouvé des signes pulmonaires discrets à l'autopsie de la malade, dont l'histoire fait l'objet de notre première observation. Il en est également fait mention dans l'observation XV, mais ce sont des constatations si rares, que l'on ne saurait y attacher une grande importance.

Et l'on est donc forcé d'attribuer cette intolérance à une *idiosynerasie* de la part du sujet.

Toutefois, semblable hypothèse n'est pas si simpliste qu'elle peut le paraître à première vue. L'organisme est infiniment sensible aux petites variations de doses de ce médicament. C'est ainsi que des lapins, qui supportent très bien 0 gr. 30 de 606, meurent parfois avec 0 gr. 32.

Pouchet (1) fait d'ailleurs remarquer que, bien que la dose toxique d'acide arsénieux oscille, en général, entre 10 et 30 centigrammes, on a observé des phénomènes plus ou moins graves d'intoxication avec 5 à 10 milligrammes. Il n'est donc pas étonnant que des quantités relativement minimes d'arsénobenzol puissent produire des accidents, si l'on admet que l'arsenic en est la cause la plus fréquente.

L'action toxique du produit étant démontrée, il ne nous reste plus qu'à reprendre nos observations, afin de voir dans quels cas cette étiologie est manifeste.

En principe, Milian (2) admet qu'un ictère est

(1) Pouchet (*Précis de Pharmacologie et de matière médicale*).

(2) Milian (*Paris médical*, 7 mars 1925).

d'origine toxique, lorsque son évolution s'accompagne d'autres signes d'intoxication. Ces autres signes sont pour lui :

1) *La crise nitritoïde,* dont nous avons parlé en commentant la première observation.

2) *L'apoplexie séreuse* (1), qu'il considère comme une crise nitritoïde localisée au cerveau.

3) *L'érythrodermie vésiculo-œdémateuse,* due à des troubles endocrino-sympathiques, et l'*érythrodermie exfoliante,* partielle ou généralisée.

4) Le *purpura,* et non pas toutes hémorragies, qui ne sont que la preuve d'une grave insuffisance hépatique.

5) Les *polynévrites* (rares).

Or la crise nitritoïde est signalée dans les observations I et II, l'érythrodermie exfoliante dans l'observation IV, ainsi que le purpura, que l'on retrouve également dans l'observation V; il est fait mention, dans l'observation III, d'une éruption scarlatiniforme, qui est pour nous la signature d'une intoxication. Le malade de l'observation VI avait reçu, sans période de repos intercalaire une dose totale de 15 grammes de médicament. Sicard reconnait que cette quantité, qui a été atteinte malgré ses recommandations, est évidemment dangereuse; il a noté d'ailleurs (2), chez d'autres sujets, l'abolition des réflexes achilléens, lorsque, par la pratique des doses quotidiennes, on parvenait au septième gramme. Les

(1) Milian (*Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie, 14 février* 1924).

(2) Sicard (*S. M. des Hôpitaux,* 17 octobre 1919).

observations VIII, IX, X se rapportent à des cas, où l'on a injecté d'emblée des doses relativement fortes, procédé qui a d'ailleurs été vite abandonné. Quant à l'observation VII, bien que l'on n'ait pas trouvé trace d'arsenic au niveau du foie, les lésions constatées avaient bien un aspect toxique et dans ce cas, *comme dans tous les autres d'ailleurs,* nous envisageons l'action possible de la fonction phénolique, qui, ainsi que nous l'avons montré, semble capable, à elle seule, de produire un ictère grave.

Nos onze premières observations trouvent donc une interprétation rationnelle et ce que nous avions prévu, en les commentant rapidement, est confirmé. Mais nous remarquerons, en passant, que, si l'ictère bénin est indiscutablement plus fréquent avec le 914 qu'avec le 606, cette considération ne paraît pas devoir s'appliquer à l'ictère grave, si nous en jugeons d'après les faits que nous avons relevés.

Cependant, nous n'avons interprété jusqu'ici que les *ictères précoces.* Or, lorsque les manifestations pathologiques ne sont constatées qu'un certain temps après la cessation de toute thérapeutique, on peut être tenté de douter des relations existant entre leur apparition et l'action du médicament. Toutefois le grand nombre d'observations recueillies n'a pas permis de nier, d'une façon générale, la corrélation de ces faits, mais leur étude a donné naissance à des théories différentes que nous allons maintenant exposer.

2) **Tous ces ictères ne reconnaissent pas une origine toxique ; certaines d'entre-eux sont attribuables à la syphilis.**

Il s'agit alors, ainsi que l'a exposé Milian, en France, d'*hépato-récidives.*

Qu'est-ce qu'une hépato-récidive? C'est l'ensemble des phénomènes hépatiques qui résulteraient, chez certains syphilitiques, d'une augmentation de la virulence des tréponèmes, par suite de l'emploi de doses médicamenteuses insuffisantes.

Les arsénobenzènes posséderaient cette propriété, désignée sous le nom de *biotropisme* (1), vis-à-vis de différents agents pathogènes (syphilis, paludisme, furonculose, érysipèle, psoriasis, etc...) et il s'agirait en somme d'une *réaction d'Herxheimer,* réaction admise universellement, en ce qui concerne les manifestations cutanées de la syphilis et qu'Ehrlich a, le premier, étendue aux accidents viscéraux.

D'autres auteurs ont également envisagé la possibilité de la libération, dans l'organisme, d'une forte quantité de toxines microbiennes, sous l'influence première du traitement spécifique. Les accidents hépatiques en seraient la conséquence et la continuation de la thérapeutique amènerait, comme dans l'hypothèse précédente, la guérison.

Quoi qu'il en soit, il faut reconnaître que nombre de ces ictères, qu'ils soient précoces ou tardifs, guérissent lorsque l'on continue les injections d'arsénobenzène et que, par conséquent, il est difficile d'attribuer leur production à l'action toxique de ce corps. Mais cette constatation ne prouve d'ailleurs pas l'étiologie spécifique de la maladie, car les manifestations syphilitiques disparaissent souvent spontané-

(1) Milian (*Paris médical,* 18 août 1917 — 31 juillet 1920).

ment. Le tout est de savoir si tel individu qui a été amélioré lors de la reprise du traitement, l'aurait été également si l'on s'était abstenu. Or Sicard (1) a vu guérir quatre ictères de cet ordre, non traités et Cl. Simon, médecin de St-Lazare, a compté 55 guérisons spontanées, sur 55 malades en 1919. On peut évidemment, en retournant la question, dire que cela ne prouve pas leur non-spécificité, et c'est pourquoi nous n'avons pas voulu discuter l'origine des ictères bénins, sachant bien que nous ne trouverions pas d'arguments suffisants pour justifier une opinion personnelle.

Mais il n'en est plus de même, si l'on envisage l'*ictère grave,* qui, évoluant avec une symptomatologie bien caractéristique, aboutit la plupart du temps à la mort. Aussi, convient-il de rechercher, si l'essai a déjà été fait, de continuer l'emploi de l'arsénobenzol, pour tâcher d'éviter une terminaison fatale probable.

Nous n'insisterons pas sur l'observation VI, où l'étiologie toxique est si évidente, qu'il n'est pas étonnant que l'on n'ait obtenu aucun résultat en poursuivant la thérapeutique arsenicale. Par contre, nos observations XIII et XIV sont démonstratives. Il ne pouvait s'agir d'hépato-récidive, puisque le mercure d'une part, l'arsenic de l'autre, n'ont pas modifié l'évolution de la maladie.

Nous en dirons autant d'une malade entrée, en 1921, à l'hôpital Saint-Louis, et dont Messieurs Hudelo et Rabut n'ont pas empêché la mort, par ictère grave, en lui injectant, en plein ictère, une assez forte dose

(1) Sicard (*S. M. des Hôpitaux,* 24 octobre 1919).

de 914. Dans un même ordre d'idées, Nicaud (1) a fait à une femme, qui présentait une jaunisse après 1 gr. 35 de néosalvarsan, une injection de 0 gr. 15. qui, non seulement n'a pas ralenti la marche des accidents, mais a provoqué une nouvelle réaction. Quelques jours plus tard, abandonnant cette médication, il pratiqua huit injections quotidiennes de 0 gr. 01 de cyanure de mercure et nota encore une accentuation de l'ictère et des troubles intestinaux.

De plus, nous ferons remarquer que l'ictère syphilitique est, en général, un accident de la période secondaire. Ce n'est pas une règle absolue et c'est ainsi que Milian (2) dit l'avoir rencontré trois fois à la période de chancre. Arndt a également vu un ictère grave contemporain de l'accident primaire et Gottron (3) signale un cas analogue, en pleine période tertiaire, après 4 grammes de néosalvarsan. Hanot a constaté une cirrhose hypertrophique, avec ictère, dès le début de la spécificité et Léon Bernard a soigné, avec succès, par le traitement anti-syphilitique, un ictère splénomégalique, apparu dix ans après le chancre.

Mais nous répétons que ce sont là des exceptions, tandis qu'il n'est pas rare, au contraire, dans nos observations, de rencontrer l'ictère mortel à des stades quelconques de l'évolution de la maladie. L'observation X nous montre un sujet porteur de lésions tertiaires. Il s'agissait, dans l'observation XV, d'une syphilis datant de plus de sept ans et, dans l'obser-

(1) Nicaud (*Presse médicale*, n° 33, 1920).
(2) Milian (*Paris médical*, 21 août 1920).
(3) Gottron (*Dermatol. Wochenschrift*, n° 29, 1921).

vation V, l'affection avait débuté douze à treize ans auparavant. Les malades de Merklen (Obs. IV) et de Sicard (Obs. VI) étaient paralytiques généraux et dans le cas de Hoffmann (Obs. XVI), on avait affaire à une syphilis héréditaire.

Par suite, dans nombre de cas, l'hypothèse d'une hépato-récidive paraît bien erronée, sans compter que Sicard (1) a rencontré l'ictère tardif chez trois sujets qui n'avaient pas la syphilis. Il est vrai qu'ils avaient été traités par la méthode des cures intensives prolongées et que l'on était parvenu à des doses variant entre 8 et 10 grammes de novarsénobenzol. Il ne pouvait donc être question que de phénomènes d'intoxication, mais Lube (2) d'une part et Chevalier et Paillard (3) de l'autre ont rapporté chacun un cas d'ictère, au cours de la thérapeutique salvarsanique, chez des sujets non syphilitiques et cela, sans qu'il soit fait mention d'un mode de traitement particulièrement intensif.

Nous ne reviendrons pas sur la discussion étiologique des ictères graves précoces, estimant avoir établi, avec suffisamment de preuves à l'appui, qu'on peut les considérer comme résultant de la toxicité des arsénobenzènes.

Nous nous proposons d'éclaircir maintenant la question des *ictères graves tardifs*.

Milian (4) a dit qu'il n'existait, dans l'histoire des

(1) Sicard (*S. M. des Hôpitaux*, 20 février 1920).
(2) F. Lube (*Deutsche mediz. Wochenschrift*, n° 19, 1914).
(3) Chevalier et Paillard (*Journal médical français*, février, 1920).
(4) Milian (*S. M. des Hôpitaux*, 1919, page 821).

poisons, aucun exemple d'un poison minéral ou organique qui, une fois administré, attende plusieurs semaines pour manifester ses effets.

Cette considération ne nous paraît pas applicable, lorsque l'on utilise des composés aussi complexes que le 606 et le 914, susceptibles, en se désintégrant dans l'organisme, de donner, peut-être, naissance à des dérivés plus toxiques encore. Il suffit de se reporter à la remarque que nous avons intercalée entre nos observations X et XI, pour voir que des signes évidents d'intoxication peuvent tarder quinze jours à se révéler, en dehors de toute constatation d'ictère.

De plus, en ce qui concerne les carbures aromatiques, Romme (1) a rapporté un exemple d'ictère, apparu chez un ouvrier anglais, qui avait cessé de travailler, depuis deux mois, dans une usine de guerre. D'autres cas, ayant été observés en même temps, mais au cours du travail, on ne put attribuer celui-ci, en l'absence d'une cause différente plausible, qu'à l'action du produit manipulé en commun : le trinitrotoluène. (Or le « toluène : C^6H^5-CH^3 dérive immédiatement du benzène, par substitution d'un radical méthyle à un atome d'hydrogène). Ce qui tend à prouver que les effets des poisons organiques ne sont pas forcément toujours immédiats.

En outre, la lenteur de l'élimination de l'arsenic doit attirer notre attention. On en a retrouvé une grande quantité dans le foie du malade, signalé par Policard et Pinard (obs. XV), alors qu'un mois et demi s'était

(1) Romme (*Presse médicale*, 26 avril 1917).

écoulé depuis la dernière injection. Ullmann (1) en nota encore la présence, dans le parenchyme hépatique, quatre semaines après une seule injection de salvarsan et Ritter (2), plus de cent jours après trois injections.

C'est à ce point de vue que nous avons surtout cru utile d'insister sur l'importance des lésions rénales coexistantes. Comment expliquer que le rein soit si fréquemment touché dans l'ictère grave, alors qu'il ne l'est que rarement, lorsque les manifestations hépatiques restent discrètes? Si l'on veut envisager la possibilité d'une hépato-récidive, il faudra admettre également qu'il se produit, *en même temps,* une néphro-récidive, car on ne saurait chercher à attribuer des étiologies différentes à deux processus si étroitement liés. Or, une telle coïncidence nous paraît inacceptable, étant donnée la fréquence des cas constatés.

Par suite, nous ne croyons pas que les ictères graves, même tardifs, puissent être la conséquence d'une réaction d'Herxheimer viscérale, sans compter, d'autre part, que cette dernière, ainsi que le font remarquer Haguenau et Kudelski (3), est un phénomène immédiat, qui suit rapidement l'injection.

Abstraction faite du tréponème, les agents microbiens, susceptibles de léser le rein, sont nombreux et nous nous proposons d'ailleurs de revenir sur ce

(1) Ullmann (*Archiv. für Dermat. und Syph.,* décembre 1912, page 511).

(2) Ritter (*Deutsche medizin. Woch.,* n° 4, 1912).

(3) Haguenau et Kudelski (*Gazette des Hôpitaux,* n° 16, 1920).

point; mais, sans chercher si loin, nous avons tenu à signaler l'action que pouvait avoir, sur cet organe, toute cure mercurielle contemporaine de la thérapeutique arsenicale. Or, si nous relevons l'existence du traitement mixte, nous le trouvons mentionné très fréquemment dans nos observations d'ictères tardifs (obs. XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII). Il est d'ailleurs parfois noté lorsqu'il s'agit d'ictères précoces (obs. VII, VIII, X), mais là n'est pas l'intérêt de la discussion, puisque notre opinion est faite à leur sujet.

Enfin, avant de clore l'étude des hépato-récidives, nous nous permettrons d'aborder un chapitre de la pathologie, au sujet duquel nous sommes conduit à avoir quelques doutes, et nous poserons d'emblée la question suivante: *L'ictère grave, d'origine purement syphilitique existe-t-il réellement?*

Un des premiers exemples fut rapporté par Ory et Déjerine. Il s'agissait d'une jeune fille de 19 ans, qui fut prise, en pleine période secondaire, d'un ictère sans albuminurie, avec une température de 38°,5 et qui succomba quinze jours plus tard dans le coma.

Lancereaux (1), commentant cette observation en 1873, dit que ce cas est trop isolé, pour pouvoir entraîner la conviction et fait de l'ictère grave syphilitique un phénomène douteux. Fournier, en 1904, estimait à vingt-cinq le nombre total des observations d'ictères graves, attribués à la syphilis. Mais, en relevaient-ils uniquement?

A ce point de vue, Milian a fait, avant l'ère des arsénobenzènes, une constatation qui doit attirer

(1) Lancereaux (*Traité des maladies du foie*).

notre attention : Pratiquant l'autopsie d'un sujet mort d'ictère, alors qu'il présentait en même temps une éruption roséolique, il a trouvé une grande quantité de streptocoques au niveau du foie et de tous les organes, alors que, seul, le tréponème avait été préalablement incriminé. Il est donc également possible que notre dernière observation soit de ce type et nous trouvons là encore un argument qui nous permet de douter de l'étiologie spécifique d'un ictère grave apparaissant chez des syphilitiques non traités.

Nous voilà donc amené à envisager une troisième théorie pathogénique :

(3) **Parmi ces ictères, il en est qui ne sont dus, ni à la toxicité des arsénobenzènes, ni à la syphilis. Ils sont la conséquence d'une infection hétérogène concomitante.**

Dans ces conditions, le streptocoque, le coli-bacille, le staphylocoque, etc... peuvent être incriminés, car on sait aujourd'hui qu'il n'existe pas d'agent pathogène spécifique de cette affection.

Le tableau réalisé est alors tout à fait comparable à la description faite dans notre observation XIX et c'est pourquoi, en l'absence de toute recherche microbiologique, il nous est impossible de tirer une conclusion étiologique certaine.

Nous avons tenu également à signaler cette observation, afin de montrer combien l'évolution se rapproche de celle des ictères attribuables à la thérapeutique salvarsanique, en particulier de celle des ictères tardifs, qui ne s'accompagnent pas d'autres signes d'intoxication.

On a remarqué, en outre, que l'ictère post-théra-

peutique survient volontiers en même temps que de petites épidémies d'ictères chez des individus sains. Nous croyons tout à fait rationnel de penser qu'une cause infectieuse ictérigène peut avoir une action élective sur un foie déjà lésé par l'arsenic. Ce corps s'éliminant en grande partie par la bile comme le mercure s'élimine par la salive, les phénomènes hépatiques peuvent être assimilés, dans une certaine mesure, à la stomatite hydrargirique, qui reconnait une étiologie microbienne.

Ceci dit, reprenons les observations d'ictères tardifs et essayons de conclure.

Nous avons vu que, dans deux cas différents, la reprise du traitement n'a pas amélioré l'état du sujet (obs. XIII, XIV); donc il ne pouvait être question d'hépato-récidive. L'observation XVI a trait à un hérédo-spécifique. Nous n'avons jamais vu l'ictère grave faire partie des manifestations tardives de la syphilis héréditaire. Celles-ci sont analogues à celles de la période tertiaire (1) et aucune lésion hépatique de cet ordre n'est mentionnée chez notre malade.

Dans les autres observations, on trouve une thérapeutique intensive (obs. XI), alors que la réaction d'Herxheimer résulte de doses insuffisantes; des signes antérieurs d'intolérance (obs. XV), des phénomènes nerveux débutant soudainement et ne nous semblant, ainsi que nous l'avons dit, pouvoir être causés que par une décharge toxique brusque (obs. XVII), des lésions autopsiques d'aspect toxique (obs. XII). Enfin dans l'observation XVIII et dans la plupart des pré-

(1) Favre (Sergent, Ribadeau-Dumas, Babonneix : *Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée,* fasc. XIX).

cédentes, l'existence d'un traitement mercuriel, contemporain ou préalable, nous fait penser que le rein a été, à un moment donné, l'objet d'un processus de néphrite, qui ne lui a plus permis de remplir convenablement son rôle d'émonctoire.

Nous avons donc lieu de croire que la *syphilis n'est pas responsable de l'ictère tardif,* qui ne saurait trouver d'explication étiologique que dans les effets de la toxicité des arsénobenzènes ou d'une infection hétérogène, peut-être favorisée par l'action surajoutée de ces composés, au niveau du foie.

CONCLUSIONS

En résumé, nous pouvons tirer de cette étude les conclusions suivantes:

Les *ictères graves,* apparaissant chez les syphilitiques traités par les arsénobenzènes, qu'ils soient précoces ou tardifs, ne semblent pas dus à la syphilis.

En effet:

1) *S'ils sont précoces,* leur évolution s'accompagne fréquemment d'autres signes d'intoxication qui en justifient l'origine.

En l'absence de ces signes, on retrouve généralement l'existence d'une thérapeutique préalable trop intensive.

On note également parfois des lésions rénales antérieures, qui semblent jouer un rôle important dans l'élimination du composé toxique, car on a vu la guérison survenir, lorsque le rein récupère ses fonctions.

2) *S'ils sont tardifs,* la reprise du traitement n'amène pas la guérison, lorsque l'on essaye ce mode de thérapeutique. Il ne peut donc s'agir de réaction d'Herxheimer, dont les effets sont d'ailleurs immédiats.

Ces manifestations sont explicables par un blocage subit du rein, touché peut-être par une cure mercurielle concomitante, que l'on relève dans la majorité des cas.

3) Lorsque les doses injectées ne sont pas dangereuses « à priori », on ne peut, si la qualité du produit n'est pas en jeu, attribuer les accidents constatés qu'à une sensibilité spéciale du sujet, hypothèse tout à fait admissible, si l'on reconnait que l'arsenic paraît être la cause la plus fréquente de ces accidents. Néanmoins, nous avons montré que les phénols étaient susceptibles de réaliser une symptomatologie identique et qu'il est parfois difficile de se prononcer sur la part qui revient à chacun de ces facteurs.

De plus, il est toujours permis d'envisager la possibilité d'une infection ictérigène d'origine microbienne, favorisée, dans une certaine mesure, par l'action des arsénobenzènes au niveau du foie. La recherche du germe pathogène est alors seule capable de résoudre la question.

Vu : Le Président,
BEZANÇON.

Vu : Le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie,
LAPIE.

PARIS & COURTRAI, IMPRIMERIE J. VERMAUT.
Imprimé en Belgique